

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 57/02

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑤2

Deutsche Kl.:

12 p, 10/10

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2123 318

Aktenzeichen: P 21 23 318.I

Anmeldetag: 11. Mai 1971

Offenlegungstag: 9. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum:

28. Mai 1970

③3

Land:

V. St. v. Amerika

③1

Aktenzeichen:

41568

⑤4

Bezeichnung:

Aminoderivate von Pyrazolopyridincarbonsäuren, deren Estern und Salzen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

⑥1

Zusatz zu:

—

⑥2

Ausscheidung aus:

—

⑦1

Anmelder:

E. R. Squibb & Sons Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Eysenbach, H., Dr., Patentanwalt, 8023 Pullach

⑦2

Als Erfinder benannt.

Hoehn, Hans, 8401 Tegernheim; Denzel, Theodor, 8500 Nürnberg

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS
DIPL.-PHYS. DR. JURGEN SCHIRDEWAHN
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 23, 2123318
CLEMENSSTRASSE 30
TELEFON 345367
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX 5-23628

u.Z.: G 008 C (vdB/J/kä/or)

11. Mai 1971

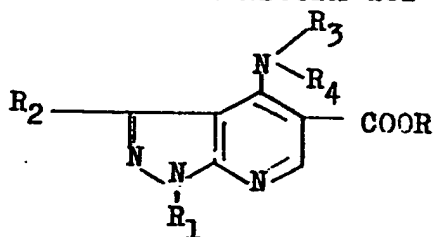
Case 41,568-S

E.R. SQUIBB & SONS, INC.,
New York, N.Y., V.St.A.

" Aminoderivate von Pyrazolopyridin-carbonsäuren, deren Estern
und Salzen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwen-
dung "

Priorität: 28. Mai 1970, V.St.A., Nr. 41 568

Die Erfindung betrifft neue Aminoderivate von Pyrazolopyridin-
carbonsäuren oder deren Estern der allgemeinen Formel I



(I)

in der R und R₂ Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste sind,
R₁ ein niederer Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-(nieder)alkylenrest
ist und R₃ und R₄ Wasserstoffatome, niedere Alkyl-, Phenyl-
(nieder)alkylen- oder Di-(nieder)alkylamino-(nieder)alkylenreste
oder gegebenenfalls durch einen oder zwei niedere Alkylreste,
Trifluormethyl- oder Carboxylgruppen substituierte Phenylgruppen
sind, oder R₃ und R₄ zusammen.

109850/1929

BAD ORIGINAL

mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Pyrazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Dihydropyridazinyl- oder einen Piperazinylrest bilden, die durch einen oder zwei niedere Alkyl- oder Hydroxy-(nieder)alkylreste substituiert sein können, und ihre Säureadditionssalze.

Die vorgenannten niederen Alkyl- oder niederen Alkylenreste sind verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 7 C-Atomen, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder die tert.-Butylgruppe.

Die in den Beispielen genannten Verbindungen

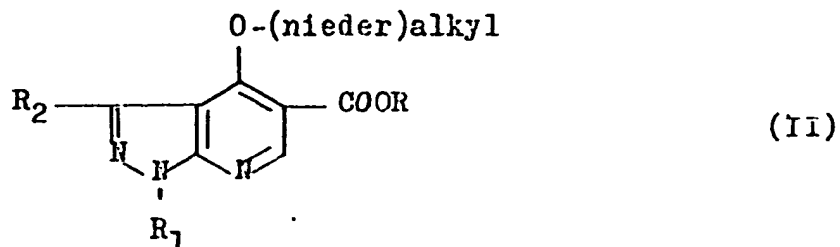
sind bevorzugte Ausführungsformen

der Erfindung. Vor-

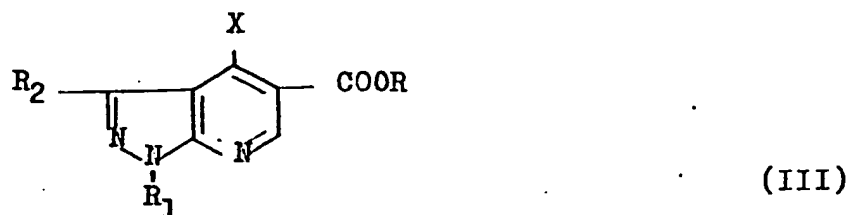
zugsweise ist der Rest R_3 ein Wasserstoffatom, insbesondere wenn der Rest R_4 ein cyclischer Substituent ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R ein Wasserstoffatom oder ein niederer Alkylrest, insbesondere die Äthylgruppe, R_1 die Methyl-, Äthyl- oder Butylgruppe, R_2 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe, R_3 die Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe und R_4 ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formeln II



oder III



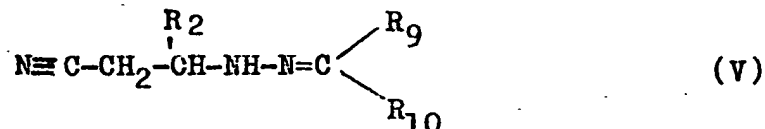
in der R, R₁ und R₂ die vorgenannten Bedeutungen haben und X ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel IV



in der R₃ und R₄ die vorgenannten Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt entweder bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur. In einigen Fällen kann es vorteilhaft sein, die Reaktion unter Druck durchzuführen.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II können dadurch hergestellt werden, dass man ein Aldehyd- oder Ketonhydrazon der allgemeinen Formel V

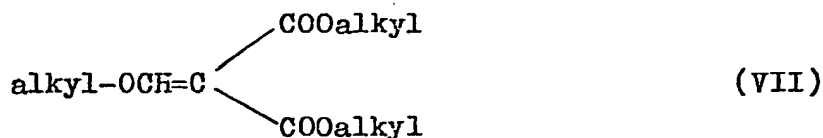


in der R₉ und R₁₀ Wasserstoffatome, niedere Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-(nieder)alkylreste sind, in einem inerten

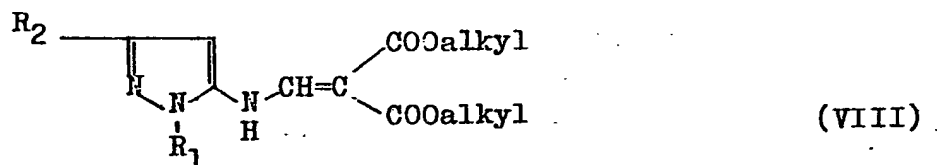
Lösungsmittel, wie Butanol oder Äthanol, vorzugeweise in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholat-Katalysators, auf Temperaturen von etwa 90 bis 130°C erhitzt und das erhaltene 5-Aminopyrazol der allgemeinen Formel VI



mit einem Alkoxymethylenmalonsäureester der allgemeinen Formel VII



bei einer Temperatur von etwa 120°C umgesetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VIII



organischen in einem inerten/Lösungsmittel, wie Diphenyläther, bei etwa 230 bis 260°C cyclisiert. Der während der Reaktion gebildete Alkohol wird dabei abdestilliert, und man erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Hydroxygruppe in 4-Stellung. Diese Verbindung wird anschliessend in einem inorganischen/Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats mit einem Alkylhalogenid zur Verbindung der allgemeinen Formel II alkyliert.

Gegebenenfalls kann man anstelle der Alkylierung die 4-Hydroxyverbindung mit einem Phosphorhalogenid, wie Phosphoroxychlorid, mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzen. In diesem Falle erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel III.

Die erfindungsgemässen Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere die nicht-toxischen, pharmakologisch verträglichen Salze, werden durch Umsetzen der Basen der allgemeinen Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren hergestellt. Beispiele von Säureadditionssalzen sind die Hydrohalogenide, insbesondere die Hydrochloride und Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Borate, Phosphate, Oxalate, Tartrate, Malate, Citrate, Acetate, Ascorbate, Succinate, Benzolsulfonate, Methansulfonate, Cyclohexansulfamate oder Toluolsulfonate.

Die erfindungsgemässen Verbindungen lassen sich in vielen Fällen in Form der Säureadditionssalze isolieren. Man verwendet dabei eine Flüssigkeit, in der das Salz unlöslich ist und trennt es nach dem Aus-/fällen ab. Aus diesem Salz kann man durch Neutralisieren mit einer Base, wie Bariumhydroxid oder Natriumhydroxid, die freie Base der allgemeinen Formel I erhalten, die man dann durch Umsetzen mit einem Säureäquivalent in andere Salze überführt.

Die neuen Verbindungen nach der Erfindung wirken beruhigend auf das Zentralnervensystem und können als Tranquilizer oder Ataractika zur Linderung von Angst- und Spannungszuständen, z. B. bei Mäusen, Katzen, Ratten, Hunden oder anderen Säugetieren, in gleicher Weise wie "Chlordiazepoxid" verwendet werden. Hierzu werden die neuen Verbindungen einzeln, im Gemisch oder in Form ihrer nicht-toxischen, pharmakologisch verträglichen

Säureadditionssalze oral oder parenteral in einer üblichen Dosierungsform, wie Tabletten, Kapseln oder injizierbaren Lösungen, verabfolgt. Eine Dosis von etwa 1 bis 50 mg, vorzugsweise 2 bis 15 mg, je kg Körpergewicht und Tag in einer Einzel- oder 2 bis 4 Teildosen ist ^{ausreichend.} Die erfindungsgemässen Verbindungen können in üblicher Weise zu einer oralen oder parenteralen Dosierungsform verarbeitet werden, wobei etwa 10 bis 250 mg je Dosierungseinheit mit üblichen flüssigen oder festen Trägerstoffen, Excipientien, Bindemitteln, Schutzstoffen, Stabilisatoren oder Geschmacksstoffen vermischt werden, wie es die allgemeine pharmazeutische Praxis verlangt.

Die neuen Verbindungen erhöhen auch die intracelluläre Konzentration von Adenosin-3',5'-(cyclischem)monophosphat und können daher bei Verabreichung von etwa 1 bis 100 mg/kg/Tag, vorzugsweise etwa 10 bis 50 mg/kg, in ^{einer} Einzel- oder 2 bis 4 Teildosen in üblichen oralen oder parenteralen Dosierungsformen, wie sie vorstehend beschrieben sind, zur Linderung von Asthmasymptomen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen sind ausserdem wertvolle entzündungshemmende und schmerzlindernde Mittel. Z.B. lindern sie lokale Entzündungen, wie Ödeme oder Bindegewebsschwellungen, bei zahlreichen Säugetieren, wie Ratten oder Hunden, wenn sie oral in Dosen von etwa 5 bis 50 mg/kg/Tag, vorzugsweise 5 bis 25 mg/kg/Tag, in Einzel- oder 2 bis 4 Teildosen verabfolgt werden. Diese Wirkung ist beim durch Carrageenan hervorgerufenem Ödem bei Ratten nachgewiesen worden. Als Verabreichungsformen kommen wiederum z.B. Tabletten, Kapseln, Lösungen oder Suspen-

109850/1929

BAD ORIGINAL

sionen von etwa 500 mg je Dosierungseinheit einer Verbindung, eines Gemischs von Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen in Betracht. Sie können ebenfalls in üblicher Weise zusammen mit einem pharmakologisch verträglichen flüssigen oder festen Trägermaterial, Excipientien, Bindemittel, Schutzstoff, Stabilisator oder Geschmacksstoff verarbeitet werden. Zur äusserlichen Anwendung können Lotionen, Salben oder Cremes mit einem Gehalt von etwa 0,01 bis 3 Gewichtsprozent Aktivsubstanz bereitet werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

4-Amino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester

a) {[(1-Äthyl-5-pyrazolyl)-amino]-methylen}-malonsäurediäthylester

245 g (2,2 Mol) 1-Äthyl-5-aminopyrazol und 476 g (2,2 Mol) Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester werden 2 Stunden unter Rühren auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt. Das bei der Reaktion gebildete Äthanol wird an der Wasserstrahlpumpe entfernt. Durch anschliessende Destillation bei 0,1 Torr und 154 bis 160°C erhält man 520 g (84 % der Theorie) eines rasch kristallisierenden Öls von {[(1-Äthyl-5-pyrazolyl)-amino]-methylen}-malonsäurediäthylester vom F. 50 bis 53°C. Nach Umkristallisieren aus n-Hexan schmilzt die Verbindung bei 55 bis 57°C.

Durch Behandeln der vorgenannten Verbindung mit äthanolischer Salzsäure erhält man das Hydrochlorid.

b) 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure
und ihr Äthylester

253 g (0,09 Mol) {[(1-Äthyl-5-pyrazolyl)-amino]-methyl}-malonsäure-diäthylester werden in 770 g Diphenyläther gelöst. Nach dem Erhitzen des Reaktionsgemischs auf 235 bis 250°C (Badtemperatur) lässt man das Gemisch 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur reagieren, während das gebildete Äthanol kontinuierlich abdestilliert wird. Letzte Spuren von Alkohol werden an der Wasserstrahlpumpe entfernt. Der Diphenyläther wird mittels einer ^{Fraktionierungskolonnen} / unter vermindertem Druck abdestilliert. Bei 0,05 Torr und 115 bis 120°C geht 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester über. Ausbeute: 195 g = 92 Prozent der Theorie; F. 85 bis 87°C. Nach ^{technischem} Umkristallisieren aus/Benzol schmilzt die Verbindung bei 87 bis 89°C. Die Hydrolyse dieser Verbindung mit Natronlauge liefert 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure vom F. 201 bis 202°C.

c) 4-Äthoxy-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure
und ihr Äthylester

Eine Lösung von 259 g (1,1 Mol) 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester in 1700 ml Dimethylformamid wird mit 400 g fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und 300 g Äthyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei 65°C gerührt. Danach wird das überschüssige Kaliumcarbonat heiss abfiltriert. Nach etwa 15stündigem Stehen kristallisieren

aus der Lösung 165 g 4-Äthoxy-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester vom F. 112 bis 115°C aus. Nach dem Eindampfen der Mutterlauge erhält man weitere 80 g. Die Gesamtausbeute beträgt 85 Prozent der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus/Benzol schmilzt die Verbindung bei 113 bis 115°C.

Bei der Hydrolyse dieser Verbindung nach der Verfahrensstufe b) liefert 4-Äthoxy-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure vom F. 198 bis 199°C.

d) 4-Amino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester

10,4 g (0,04 Mol) 4-Äthoxy-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester und 50 ml einer Lösung von 56,5 g Ammoniak in 1000 ml Äthanol werden 15 Stunden in einem Autoklaven auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wird die feste Substanz abfiltriert, mit einer geringen Menge Äthanol gewaschen und bei 80°C getrocknet. Man erhält 7,4 g (= 90 Prozent der Theorie) 4-Amino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester vom F. 180°C. Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Äthanol schmilzt die Verbindung bei 181 bis 182°C. Nach dem Eindampfen der Mutterlauge erhält man weitere 0,8 g Rohprodukt. Gesamtausbeute: 96 Prozent.

109850/1929

BAD ORIGINAL

B e i s p i e l 2

4-Butylamino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester

a) 4-Chlor-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure und ihr Äthylester

Eine Mischung aus 23,5 g (0,1 Mol) 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester und 150 ml Phosphoroxychlorid werden 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird überschüssiges Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Sofort nach der Entfernung des Phosphoroxychlorids verfestigt sich der ölige Rückstand beim Abkühlen. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt und filtriert.

Ausbeute: 24,5 g; F. 55 bis 60°C. Die 4-Chlor-Verbindung wird aus n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 22,5 g = 87 Prozent der Theorie; F. 62°C.

b) 4-Butylamino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester

Eine Lösung von 5,08 g (0,02 Mol) 4-Chlor-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester in 20 ml Benzol wird mit 2,92 g (0,04 Mol) n-Butylamin versetzt. Das Gemisch lässt man 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Danach wird das abgeschiedene Butylamin-hydrochlorid abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstands aus Hexan erhält man 5,3 g (= 91,5 Prozent der Theorie) 4-Butylamino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester vom F. 82 bis 85°C.

B e i s p i e l 3

1-Äthyl-4-phenylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure
und ihr Äthylester

10,1 g (0,04 Mol) der Verbindung aus Beispiel 2 a) und 20 ml Anilin werden 2 Stunden bei 110°C gerührt. Überschüssiges Anilin wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Natriumbicarbonatlösung behandelt. Das Gemisch wird anschliessend dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der sich beim Abkühlen verfestigende Rückstand wird aus einem Äthanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert. Man erhält 9,2 g (= 75 Prozent der Theorie) 1-Äthyl-4-phenylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester vom F. 96 bis 97°C. Die Hydrolyse dieser Verbindung mit wässriger Natronlauge ergibt 1-Äthyl-4-phenylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure vom F. 237 bis 238°C.

B e i s p i e l 4

1-Äthyl-4-pyrrolidino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure
und ihr Äthylester-hydrochlorid

Durch Behandeln der Verbindung aus Beispiel 2 a) mit Pyrrolidin und Benzol wie in Beispiel 2 b) erhält man nach Umkristallisieren aus Cyclohexan in 92prozentiger Ausbeute 1-Äthyl-1H-4-pyrrolidino-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester vom F. 105 bis 106°C.

109850/1929

BAD ORIGINAL

Eine Lösung von 5 g der vorstehend erhaltenen 4-Pyrrolidino-Verbindung in 50 ml wasserfreiem Äther wird unter Kühlen mit 3,5 ml einer alkoholischen 6,3 n Salzsäure versetzt. Es bildet sich sofort ein weisser kristalliner Niederschlag, der abfiltriert und mit wasserfreiem Äther gewaschen wird. Nach dem Trocknen bei 90°C erhält man 5,3 g (93,5 Prozent der Theorie) des Hydrochlorids vom F. 190 bis 191°C.

Entsprechend den in den Beispielen 1, 2 oder 3 beschriebenen Verfahrensstufen erhält man die nachstehenden Verbindungen.

1
2
3

Beispiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Salz	umkristallisiert aus	F. in °C
5	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/Äther	102°
6	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		C ₂ H ₅	2 HCl	wasserfreier Alkohol	232-35° (Zers.)
7	CH ₃ -CH ₂	H	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂ H ₅	2 HCl	Äthylacetat/wasserfreier Alkohol	195-96° (Zers.)
8	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		C ₂ H ₅	HCl	"	174-75° (Zers.)
9	CH ₃ -CH ₂	H	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat	104-05°
10	CH ₃ -CH ₂	H	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	C ₂ H ₅	2 HCl	Äthylacetat/wasserfreier Alkohol	157-58° (Zers.)
11	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	-	Alkohol	177-79°
12	CH ₃ -CH ₂	H	CH ₃ -C=CH-C≡N-		C ₂ H ₅	-	Hexan	61-63°
13	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat	152-53° (Zers.)
14	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/wasserfreier Alkohol	199-200°
15	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH		C ₂ H ₅	-	Cyclohexan/Alkohol	103-04°
16	CH ₃ -CH ₂	H	H	H	H	-	Alkohol	248-49°
17	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/Äther	180-81°
18	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	-	Alkohol	217-18°
19	CH ₃ -CH ₂	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	-	Alkohol	213-14°

Tabelle - Fortsetzung










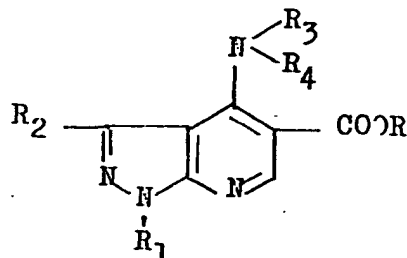
Bei- spiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Salz	umkristallisiert aus	F. in °C
20	CH ₃ -CH ₂	H	-CH=CH-C(=O)-NH- CH ₃		C ₂ H ₅	-	wasserfreiem Alkohol	155-57°
21	 -CH ₂	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	-	Alkohol	97-98°
22	CH ₃ -CH ₂	H		H	C ₂ H ₅	-	Alkohol/Wasser	104-05°
23	CH ₃ -CH ₂	H		H	H	-	Essigsäure	237-33° (Zers.)
24	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	-	Hexan	92-93°
25	CH ₃ -CH ₂	H	-CH-CH ₂ -CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat	171-72°
26	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ - 	H	C ₂ H ₅	-	Hexan	126-29°
27	CH ₃ -CH ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	C ₂ H ₅	-	Alkohol	97-99°
28	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat	152-53°
29	CH ₃ -CH ₂	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/ Alkohol	174-75°
30	CH ₃ -CH ₂	H	-CH(CH ₃) ₂	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/ Alkohol	191-92°
31	CH ₃ -CH ₂	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	-	Hexan	58-59°
32	CH ₃ -CH ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	-	Alkohol	200-11°
33	CH ₃ -CH ₂	H	-C(CH ₃) ₃	H	C ₂ H ₅	-	Hexan	117-19°

Tabelle - Fortsetzung

Bei- spiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Salz	umkristallisiert aus	F.in °C
34	CH ₃ -(CH ₂) ₃	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat	174-75°
35	CH ₃ -CH ₃	H		H	C ₂ H ₅	-	Alkohol/Wasser	99-101°
36	CH ₃ -CH ₃	H		H	H	-	Alkohol	212-13°
37	CH ₃ -CH ₃	H		H	C ₂ H ₅	-	Alkohol/Wasser	195-96°
38	CH ₃ -(CH ₂) ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	HCl	Äthylacetat/ Benzol	132-34°
39		H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂ H ₅	-	Cyclohexan	95-98°

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Aminoderivate von Pyrazolopyridin-carbonsäuren oder deren Estern der allgemeinen Formel I



(I)

in der R und R₂ Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste sind, R₁ ein niederer Alkyl-, Phenyl- oder Phenyl-(nieder)alkylenrest ist, und R₃ und R₄ Wasserstoffatome, niedere Alkyl-, Phenyl-(nieder)alkylen- oder Di-(nieder)alkylamino-(nieder)alkylreste oder gegebenenfalls

durch einen oder zwei niedere Alkylreste, Trifluormethyl- oder Carboxylgruppen substituierte Phenylgruppen sind, oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Pyrazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Dihydropyridazinyl- oder Piperazinylrest bilden, die durch einen oder zwei niedere Alkyl- oder Hydroxy-(nieder)alkylrest substituiert sein können, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R und R₁ jeweils niedere Alkylreste und R₂, R₃ und R₄ Wasserstoffatome sind.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁ und R₃ niedere Alkylreste und R₂ und R₄ Wasserstoffatome sind.

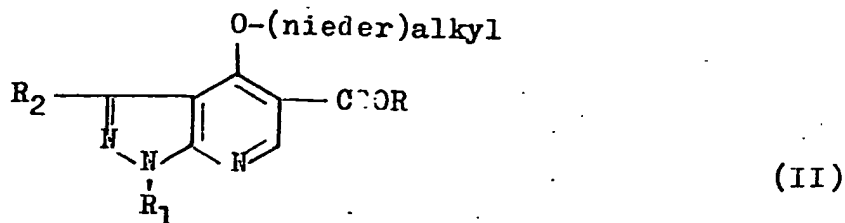
109850/1929

BAD ORIGINAL

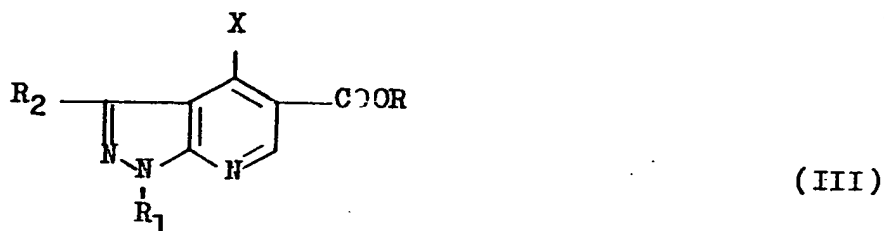
4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂, R₃ und R₄ niedere Alkylreste sind.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₃ und R₄ niedere Alkylreste sind und R₂ ein Wasserstoffatom ist.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R und R₁ niedere Alkylreste sind, R₂ ein Wasserstoffatom ist und R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom einen niederen Alkylpiperazinyrest bedeuten.
7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁ und R₂ niedere Alkylreste sind und R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom die Piperidinogruppe bilden.
8. 4-Amino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.
9. 4-Butylamino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.
10. 4-Diäthylamino-1-äthyl-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.
11. 4-Diäthylamino-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.
12. 4-Butylamino-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.
13. 4-Methylpiperaziny-1-äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.

14. 4-Piperidino-1-äthyl-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-äthylester.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach den ^{/Ansprüchen 1 bis 14} dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formeln II oder III



oder

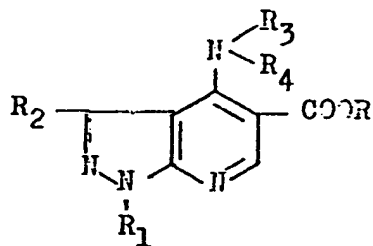


in der R, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel IV



in der R₃ und R₄ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

16. Pharmazeutische Präparate, bestehend aus einer Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I



(I)

in der R, R₁, R₂, und R₃ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und üblichen, pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

109850/1929

BAD ORIGINAL